

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : A61K 9/70		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/49852
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 7. Oktober 1999 (07.10.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/01795		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, SG, SI, SK, TR, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 18. März 1999 (18.03.99)			
(30) Prioritätsdaten: 198 14 084.3 30. März 1998 (30.03.98) DE		Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH [DE/DE]; Irlicher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE). DISCOVERY THERAPEUTICS, INC. [US/US]; Suite E-17, 2028 Dabney Road, Richmond, VA 23230-3311 (US).			
(72) Erfinder; und:			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÜLLER, Walter [DE/DE]; Engerser Strasse 56, D-56564 Neuwied (DE). PECK, James, V. [US/US]; 10821 Millington Lane, Richmond, VA 23233 (US).			
(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, D-50389 Wesseling (DE).			
(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM WHICH CONTAINS A D2 AGONIST AND WHICH IS PROVIDED FOR TREATING PARKINSONISM, AND A METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF			
(54) Bezeichnung: D2-AGONIST ENTHALTENDES TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM ZUR BEHANDLUNG DES PARKINSON-SYNDROMS UND VERFAHREN ZU SEINER HERSTELLUNG			
(57) Abstract			
<p>The invention relates to a transdermal therapeutic system comprising a back layer which is inert with respect to the constituents of the matrix, a self-adhesive matrix layer containing an effective quantity of (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)-ethyl]amino]-1-naphthol, and a protective film which is to be removed before use. The invention is characterized by a matrix based on a non-aqueous polymer adhesive system, said system being based on acrylate or silicon, with a solubility for (-)-5,6,7,8-tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)-ethyl]amino]-1-naphthol of ≥ 5 % g/g. Said matrix is essentially free of inorganic silicate particles.</p>			
(57) Zusammenfassung			
<p>Ein transdermales therapeutisches System mit einer gegenüber den Inhaltsstoffen der Matrix inerten Rückschicht, einer (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)-ethyl]amino]-1-naphthol in wirksamer Menge aufweisenden selbstklebenden Matrixschicht und einer vor Gebrauch zu entfernenden Schutzfolie, ist gekennzeichnet durch eine Matrix auf der Basis eines nicht-wässrigen Polymerklebersystems auf Acrylat- bzw. Silikonbasis mit einer Löslichkeit für (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)-ethyl]amino]-1-naphthol von ≥ 5 % g/g, die im wesentlichen frei von anorganischen Silikatpartikeln ist.</p>			

Time [h]	Permeated Quantity N-0923 [µg/cm²] (Example 1)	Permeated Quantity N-0923 [µg/cm²] (Example 2)
0	0	0
10	~50	~50
20	~100	~100
30	~150	~150
40	~200	~200
50	~250	~250

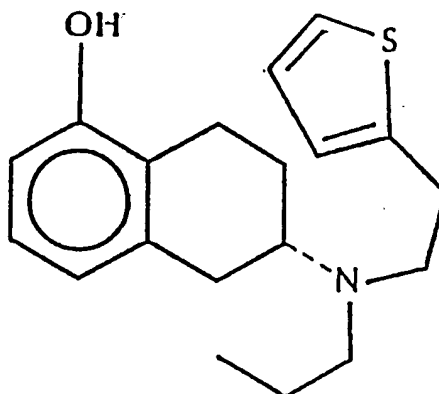
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

D2-Agonist enthaltendes transdermales therapeutisches System zur Behandlung des Parkinson-Syndroms und Verfahren zu seiner Herstellung

Die Erfindung bezieht sich auf ein transdermales therapeutisches System zur Behandlung des Parkinson-Syndroms mit einer gegenüber den Inhaltsstoffen der Matrix inerten Rückschicht, einer (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol der nachstehenden Formel



in wirksamer Menge aufweisenden selbstklebenden Matrixschicht und einer vor Gebrauch zu entfernenden Schutzfolie.

Weltweit leiden etwa 2,5 - 3% der Bevölkerung an dem sogenannten Parkinson-Syndrom, das hauptsächlich im Alter zwischen 58 und 62 Jahren zum Ausbruch kommt. Die Symptome dieser Krankheit äußern sich in motorischen Störungen wie Zittern und Muskelversteifung, vegetativen Störungen wie vermehrtem Speichel- und Tränenfluß, gestörter Wärmeregulation, erniedrigtem Blutdruck und Funktionsstörungen von Blase und Darm, sowie in psychischen Störungen wie Entschlußlosigkeit und depressiver Verstimmung.

Verursacht wird das Parkinson-Syndrom durch die Degeneration von dopaminergen Neuronen in der Substantia Nigra.

Dadurch verarmen bestimmte Hirnregionen, insbesondere die Hirnstammganglien, an Dopamin. Das daraus resultierende gestörte Gleichgewicht der Neurotransmitter Acetylcholin und Dopamin ist dabei letztendlich für die Symptome der Krankheit verantwortlich. Ein Übergewicht von Acetylcholin ist dabei für die sogenannten Plus-Symptome, ein Mangel an Dopamin für die sogenannten Minussymptome verantwortlich.

Die Behandlung des Parkinson-Syndroms kann deshalb mit sogenannten Anticholinergika oder Levodopa erfolgen. Anticholinergika hemmen die cholinerge Neurotransmission und Levodopa passiert als Vorstufe des Dopamins die Blut-Hirn-Schranke und wird im Hirn in Dopamin umgewandelt.

Ein anderer Weg zur Therapie des Parkinson-Syndroms ist die Behandlung mit Dopaminrezeptoragonisten. Dopaminagonisten sind Substanzen, die, obwohl strukturell von Dopamin verschieden, an die gleichen Rezeptoren binden und eine dem Dopamin vergleichbare Wirkung auslösen. Dopaminrezeptoragonisten haben dabei aufgrund ihrer Molekularstruktur Eigenschaften, die es ihnen ermöglichen, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Es ist dabei wegen der verminderten Nebenwirkungen vorteilhaft, wenn die Substanzen selektiv an eine Untergruppe der Dopaminrezeptoren, die D2 Rezeptoren, binden. Als besonders wirksamer selektiver D2 Agonist hat sich dabei die Substanz (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl) ethyl]-amino]-1-naphthol mit der oben angegebenen Struktur ergeben.

Aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit und ihres hohen First-pass-Effekts ist jedoch die orale Verabreichung dieser Substanz sehr problematisch. Die kurze Halbwertszeit würde dabei eine oftmalige Einnahme der Substanz und der hohe

First-pass-Effekt eine hohe Dosierung nötig machen. Während die Einnahmefrequenz durch eine geeignete orale Formulierung möglicherweise überwunden werden kann, ist das Problem des hohen First-pass-Effekts prinzipiell nur durch eine nicht orale Zufuhr des Wirkstoffs zu lösen.

Ein für die Verabreichung eines D2-Agonisten der oben genannten Formel vorgesehene transdermale therapeutisches System wird bereits in der WO 94-07468 beschrieben. Dieses System enthält den Wirkstoff als Hydrochlorid in einer Zweiphasenmatrix, die im wesentlichen durch ein als durchgehende Phase vorliegendes hydrophobes Polymermaterial mit darin dispergiertem hydratisiertem Silikat zur Aufnahme des hydrophilen Arzneistoffsalzes gebildet wird und zusätzlich hydrophobe Lösungsmittel, permeationsfördernde und Dispergierungsmittel enthalten kann bzw. enthält.

Der Nachteil dieses Systems ist, daß das Wirkstoffsalz in wässriger Lösung mit dem Silikat gemischt werden muß, und ein zusätzlicher Emulgator notwendig ist, um diese wässrige Lösung mit dem in einem organischen Lösemittel - üblicherweise Hexan, Heptan oder Ethylacetat - gelösten lipophilen Polymer, z.B. einem Silikonkleber, zu emulgieren. Infolge von Beschichtungsproblemen ist es wesentlich schwieriger, transdermale Systeme unter Verwendung dieser Emulsion herzustellen. Zusätzlich kann für solche Systeme nur das Salz eingesetzt werden, da nur das Salz hydrophil genug ist, um in Wasser ausreichend löslich zu sein.

Aufgabe der Erfindung war es daher, Systeme für (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl) ethyl]-amino]-1-naphthol zu entwickeln, die die Nachteile des in der WO 94-07468 beschriebenen Systems vermeiden. Dabei

war insbesondere eine Optimierung von Wirkstoffaufnahme innerhalb des Systems und der Hauttransfer im Blickfeld.

Das demgemäß entwickelte erfindungsgemäße transdermale therapeutische System der eingangs genannten Art ist im wesentlichen gekennzeichnet durch eine Matrix auf der Basis eines nicht-wässrigen Polymerklebersystems auf Acrylat- bzw. Silikonbasis mit einer Löslichkeit für die freie D2-Agonist-Base (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]-amino]-1-naphthol von ≥ 5 % g/g, die im wesentlichen frei von anorganischen Silikatpartikeln ist. Die Bestimmung der Löslichkeit erfolgt dabei bei Raumtemperatur.

Die Matrixsysteme stellen in ihrer einfachsten Ausführung eine Einphasenmatrix dar. Sie bestehen aus einer Rückschicht, einer wirkstoffhaltigen selbstklebenden Matrix und einer vor Gebrauch zu entfernenden Schutzfolie. Kompliziertere Ausführungen enthalten mehrschichtige Matrices, die auch nichtklebende Schichten und Steuermembranen enthalten können.

Polyacrylate werden hergestellt durch radikalische Polymerisation von Acryl- bzw. Methacrylsäurederivaten, wobei durchaus auch andere geeignete Verbindungen wie z.B. Vinylacetat als zusätzliche Monomere eingesetzt werden können. Durch Auswahl der entsprechenden Monomeren können den resultierenden Klebern dabei jeweils spezifische Eigenschaften verliehen werden.

Üblicherweise werden Polyacrylate mit mehrwertigen Metallionen quervernetzt, um die physikalischen Eigenschaften des Klebers zu verbessern bzw. den jeweiligen Bedürfnissen anzupassen. Die Metallionen werden dabei meistens in der Form von in organischen Lösemitteln löslichen Me-

tallchelaten eingesetzt. Geeignete Verbindungen sind dabei insbesondere Aluminiumacetylacetonat oder Titanacetylacetonat.

Silikonkleber stellen in den meisten Fällen Polydimethylsiloxane dar, allerdings können prinzipiell statt Methylgruppen auch andere organische Reste wie z.B. Ethyl- oder Phenylgruppen vorhanden sein. Es gibt solche Silikonkleber als Einkomponentenkleber in zwei Varianten, als sogenannte aminresistente und als nicht aminresistente Kleber. Aufgrund der basischen Natur von (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]-amino]-1-naphthol werden für einen diesen Wirkstoff enthaltenden Silikonkleber aminresistente Kleber eingesetzt. Solche aminresistenten Silikonkleber zeichnen sich dadurch aus, daß sie über keine freien Silanolfunktionen verfügen. In einem speziellen Verfahren werden dabei die Si-OH-Gruppen mit einem Alkylrest versehen. Solche Kleber und ihre Herstellung sind in der EP 0 180 377 ausführlich beschrieben.

Das Lösevermögen der Kleber für den Wirkstoff ist ein für die Entwicklung von Matrixsystemen wichtiger Parameter, ebenso wie die Beweglichkeit des Wirkstoffs in der Matrix und sein Transfer über die Kontaktfläche hinweg zur Haut, der wesentlich durch entsprechende Verteilungskoeffizienten und die Hautresorption bestimmt wird. Es ergibt sich damit ein relativ kompliziertes Gefüge von Einflüssen, die zu berücksichtigen sind.

In Systemen, in denen der Wirkstoff nur zum Teil gelöst vorliegt, ist die Konzentration des gelösten Wirkstoffs gleich der Sättigungskonzentration und hat damit die unter diesen Bedingungen maximale thermodynamische Aktivität. Für das Lösevermögen der Polyacrylatkleber sind all-

gemein vor allem die Art und Menge der freien funktionellen Gruppen im Kleber wichtig. Bezüglich (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]-amino]-1-naphthol wurde jedoch festgestellt, daß die Löslichkeit der freien Base davon weitgehend unabhängig ist und im Bereich von 15-35 % (g/g) liegt. Ein solches System muß deshalb den Wirkstoff in einer Konzentration von mindestens 10% (g/g) enthalten, um genügend nahe der maximalen thermodynamischen Aktivität zu sein. Für das Hydrochlorid von (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]-amino]-1-naphthol liegt die Löslichkeit in Polyacrylaten mit 5-10% (g/g) wesentlich niedriger, so daß in solchen Systemen der Wirkstoff bevorzugt nur teilweise gelöst vorliegt.

Da das Hydrochlorid aufgrund seiner hydrophilen Eigenschaften nur schlecht die lipophile Barriere des Stratum Corneum passieren kann, ist in diesem Fall die Verwendung von lipophilen einwertigen Säuren wie z.B. Ölsäure notwendig, die in der Pflastermatrix das Hydrochlorid teilweise in das lipophilere Oleat überführt und darüber hinaus in der Haut generell als Permeationsenhancer wirkt.

Vorteilhaft enthält der Polymerkleber auf Acrylatbasis wenigstens zwei der folgenden Monomere:

Acrylsäure, Acrylamid, Hexylacrylat, 2-Ethylhexylacrylat, Hydroxyethylacrylat, Octylacrylat, Butylacrylat, Methylacrylat, Glycidylacrylat, Methacrylsäure, Methacrylamid, Hexylmethacrylat, 2-Ethylhexylmethacrylat, Octylmethacrylat, Methylmethacrylat, Glycidylmethacrylat, Vinylacetat, Vinylpyrrolidon.

Silikonkleber haben für die meisten Wirkstoffe ein vergleichsweise niedriges Lösevermögen. Die Sättigungskonzentration für die Base (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-

[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol bzw. das Hydrochlorid liegt bei etwa 5 % (g/g), während die entsprechenden Salze darin praktisch unlöslich sind. In Verbindung mit Silikonklebern kommt deshalb nur die Wirkstoffbase in Frage. Ist dem Silikonkleber eine geeignete Substanz beigemischt, die über ein erhöhtes Lösevermögen für den Wirkstoff verfügt, kann die Löslichkeit für die freie Base in solchen Matrices auf bis zu 40 % (g/g) angehoben werden, ohne daß die physikalischen Eigenschaften der Matrix darunter leiden. Geeignete Substanzen sind z.B. lösliches Polyvinylpyrrolidon, Copolymere von Vinylpyrrolidon und Vinylacetat, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glycerin bzw. Fettsäureester von Glycerin oder Copolymere aus Ethylen und Vinylacetat, wobei sich Polyvinylpyrrolidon als besonders gut geeignet erwiesen hat.

Etwa 1,5-5 % (g/g) Polyvinylpyrrolidon in einem aminresistenten Silikonkleber erhöhen die Löslichkeit von (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol auf etwa 10-15 % (g/g). Dies ist ausreichend, um in einem 20 cm² großen Pflaster mit einem Beschichtungsgewicht der Matrix von 50 g/m² 10 mg Wirkstoff zu lösen. Da bei transdermalen Pflastersystemen immer davon ausgegangen werden muß, daß nur ca. 50% des eingesetzten Wirkstoffs während der Applikationszeit zur Verfügung stehen, kann bei einer Tagesdosis für den Wirkstoff im Bereich von etwa 1 - 10 mg davon ausgegangen werden, daß ein Pflaster in der Größe zwischen 2 und 40 cm² ausreichend ist, um therapeutische Plasmaspiegel zu erreichen.

Das in dem Silikonkleber dispergierte Polyvinylpyrrolidon hat dabei zusätzlich den Vorteil, daß es den bei Silikonklebern bekannten sogenannten kalten Fluß vermindert. Unter kaltem Fluß versteht man dabei, daß sich die Matrix

wie eine sehr viskose Flüssigkeit verhält und entsprechend dazu neigt, durch Fließen eine größere Fläche einzunehmen. Das hat zur Folge, daß die Matrix nach einer gewissen Zeit eine größere Fläche als die Rückschicht des Pflasters einnimmt, und das Pflaster dazu neigt, mit dem Primärpackmaterial zu verkleben. Dieser Vorteil des Polyvinylpyrrolidons ist schon in der EP 0 524 776 erwähnt.

Zur Herstellung der Pflaster im Sinne dieser Erfindung wird (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)-ethyl]amino]-1-naphthol bzw. das Hydrochlorid in Ethanol oder einem anderen geeigneten organischen Lösemittel gelöst oder suspendiert und dann der Kleberlösung unter Rühren zugegeben. Besitzt der Kleber ein geeignetes Lösemittelsystem, kann der Wirkstoff auch direkt der Kleberlösung zugegeben werden. Zusätzliche Hilfsstoffe können entweder der Kleberlösung, der Wirkstofflösung oder der wirkstoffhaltigen Kleberlösung zugegeben werden. Ein Hilfsstoff, der vorteilhaft direkt der Wirkstofflösung zugesetzt wird, ist z.B. eine alkalisch reagierende Substanz, die geeignet ist, das Wirkstoffhydrochlorid in die freie Wirkstoffbase zu überführen. Bevorzugt wird ein Alkalimetallhydroxid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid oder ein Alkalimetallsilikat wie Natrium- oder Kaliumtri- oder -metasilikat als alkalische Substanz zugegeben. Nach der Umsetzung kann die Lösung optional filtriert werden, wobei die Reaktanden mit Ausnahme der Wirkstoffbase praktisch quantitativ entfernt werden. Diese Reaktanden sind bei Einsatz von Natrium- bzw. Kaliumhydroxid Natrium- bzw. Kaliumchlorid und bei Einsatz von Natrium- bzw. Kaliumsilikaten Natrium- bzw. Kaliumchlorid und polymeres Siliziumdioxid. Vor der Filtration kann die Wirkstofflösung zusätzlich noch mit Puffersubstanzen versetzt werden, um eventuelle Überschüsse der Hilfsbasen zu neutralisieren. Die resultierende wirkstoffhaltige Kleberlösung

wird auf eine geeignete Folie beschichtet und die Lösemittel in einem Trockenprozeß entfernt. Danach wird die Rückschicht des Pflasters auf die weitgehend lösemittelfreie Matrixschicht laminiert und aus dem Gesamtlaminat die Pflaster ausgestanzt.

Die Permeationseigenschaften werden vorteilhaft durch Permeationenhancer verbessert, die aus der Gruppe der Fettalkohole, Fettsäuren, Fettsäureester, Fettsäureamide, Glycerin oder seinen Fettsäureestern, N-Methylpyrrolidon, Terpenen wie Limonen, α -Pinen, α -Terpineol, Carvone, Carveol, Limonenoxid, Pinenoxid, 1,8- Eukalyptol ausgewählt werden können.

Einzelheiten der Herstellung und die mit den fertigen Pflastern erreichten Permeationsraten können den Beispielen und den Permeationsstudien entnommen werden. Die in den Beispielen 1 - 3 genannten Polyacrylatkleber sind dabei als Beispiele zu betrachten und können durch andere für den medizinischen Gebrauch geeignete Acrylatkleber ohne Probleme ersetzt werden.

Mit den fertigen Pflastern wurden Permeationsstudien unter Verwendung von Franz-Diffusionszellen und menschlicher Epidermis durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den Zeichnungen 1 - 3 festgehalten. Es zeigt sich, daß alle Pflaster in der Lage sind, eine genügende Menge des Wirkstoffs durch die Haut systemisch zur Verfügung zu stellen. Die vorliegende Erfindung zeigt, daß mit den freien Basen die Wirkstoffabgabe deutlich besser ist als unter Verwendung der Salze. Es zeigt sich auch, daß die Pflaster auf Basis von Silikonklebern bei einem wesentlich geringeren Wirkstoffgehalt etwa die gleiche Menge Wirkstoff durch die Haut abgeben als die Systeme auf Basis von Polyacrylatklebern.

Mit den erfindungsgemäßen Systemen ist es also möglich, die nötige Tagesdosis des Dopaminagonisten der angegebenen Struktur mit einem Pflaster einer Größe von ca. 20 cm² durch die Haut transdermal zu verabreichen. Da die Pflaster einfach herzustellen sind, den Wirkstoff auf ihrer gesamten Matrixfläche an die Haut abgeben und sowohl für die Wirkstoffsalze als auch für die Wirkstoffbasen geeignet sind, stellen sie eine wesentliche Verbesserung gegenüber bekannten Systemen dar, wie sie in der WO 94/07468 beschrieben sind.

Beispiel 1: Polyacrylatssystem mit (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)-ethyl]-amino]-1-naphthol

Zu 264 g einer Lösung eines Polyacrylatklebers mit einem Feststoffgehalt von 50 % werden 66 g einer 50 %igen Lösung von Eudragit E100 in Ethylacetat gegeben und nach Zugabe von 36 g Oleylalkohol die Masse durch Rühren homogenisiert.

Danach werden 89,65 g (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol in 200 ml Methylethylketon gelöst und obiger Masse unter Rühren zugegeben. Nachdem die Masse homogenisiert ist, wird sie mit einer geeigneten Rakel auf eine silikonisierte Polyesterfolie beschichtet. Die Dicke des feuchten Films ist so bemessen, daß nach dem Entfernen der Lösemittel durch 30-minütiges Trocknen bei 50 °C ein Beschichtungsgewicht von 60 g/m² resultiert.

Der getrocknete Matrixfilm wird nun mit einer 13 µm dicken Polyesterfolie kaschiert. Aus dem resultierenden Pflasterlaminat werden nun die fertigen Pflaster in der

gewünschten Größe ausgestanzt und in Packstoffbeutel verpackt.

Die Konzentration von (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol in der Pflastermatrix ist 30,8 %. Geeignete Polyacrylatkleber sind z.B. Durotak 387-2051, Durotak 387-2287, Durotak 387-2353, Durotal 387-2516, alle von National Starch & Chemical.

Die unter in-vitro Bedingungen erzielten Permeationsraten durch menschliche Epidermis sind in Fig. 1 dargestellt.

Beispiel 2: Silikonsystem mit (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)-ethyl]-amino]-1-naphthol

Zu 24 g einer 25 prozentigen Lösung von Kollidon 90F werden 18 g (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)-ethyl]amino]-1-naphthol gelöst in 40 g Ethanol zugegeben und die Masse homogenisiert. Zu dieser Masse werden anschließend 251 g einer Lösung eines aminresistenten Silikonklebers mit einem Feststoffgehalt von 70 % gegeben und die Masse durch weiteres Rühren homogenisiert.

Anschließend wird die Masse mit einer geeigneten Rakel auf eine abhässig ausgerüstete Polyesterfolie (Scotchpak 1022) in der Dicke beschichtet, daß nach dem Entfernen der Lösemittel durch 30-minütiges Trocknen bei 50 °C ein Beschichtungsgewicht von 50 g/m² resultiert.

Der getrocknete Matrixfilm wird nun mit einer 13 µm dicken Polyesterfolie kaschiert. Aus dem resultierenden Pflasterlaminat werden die fertigen Pflaster in der gewünschten Größe ausgestanzt und in Packstoffbeutel verpackt.

Die Konzentration von (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol Base in der Pflastermatrix ist 9 %.

Geeignete aminresistente Silikonkleber sind z.B. BIO-PSA Q7-4301 und BIO-PSA Q7-4201, beide von Dow Corning.

Die unter in-vitro Bedingungen erzielten Permeationsraten durch menschliche Epidermis sind in Fig.I dargestellt.

Beispiel 3: Polyacrylatssystem mit dem Hydrochlorid von (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)-ethyl]amino]-1-naphthol.

10 g des Hydrochlorids werden in 70 g Polyacrylatkleber (Durotak 387-2287, Feststoffgehalt 50%, National Starch & Chemical) eingearbeitet und anschließend 4 g Ölsäure zugegeben. Die Masse wird nun auf eine silikonisierte Polyesterfolie in einer Dicke beschichtet, daß nach dem Entfernen der Lösemittel ein Beschichtungsgewicht von 60 g/m² resultiert. Die Lösemittel werden durch 15 - 20 minütiges Trocknen bei einer Temperatur zwischen 40 und 80°C entfernt. Danach wird die getrocknete Matrixschicht mit einer 12 - 30 µm dicken Polyesterfolie laminiert und die Pflaster ausgestanzt.

BEISPIEL 4:

20 g (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)-ethyl]amino]-1-naphthol-hydrochlorid werden zusammen mit 8,0 g Natriummetasilikat oder 9,1 g Natriumsilikat in 35 ml Ethanol über 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Optional wird die Werkstofflösung nun filtriert und 6,0 g Polyvinylpyrrolidon (Kollidon F90, Fa. Bayer) in Form einer 25%igen (g/g) Lösung in Ethanol und 25 g einer 70%igen Lösung eines aminresistenten Silikonklebers (Q7-

4301, Fa. Dow Corning) in Heptan zugegeben und die Masse anschließend durch mechanisches Rühren homogenisiert.

Anschließend wird die Masse zur Herstellung der Pflastermatrix auf eine geeignete abhässig ausgerüstete Folie beschichtet und die Lösemittel durch 20minütiges Trocknen bei 50 °C entfernt. Das Beschichtungsgewicht des getrockneten Matrixfilms liegt bei 50 g/m².

Der getrocknete Matrixfilm wird mit einer 23 µm dicken Polyesterfolie kaschiert. Aus dem Gesamtlaminat werden die einzelnen Pflaster gestanzt.

Wird die Wirkstofflösung filtriert, entspricht das fertige Pflaster in seiner Zusammensetzung dem Pflaster gemäß Beispiel 2.

BEISPIEL 5:

25 g (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)-ethyl]amino]-1-naphthol-hydrochlorid werden zusammen mit 14,7 g Natriummetasilikat oder 16,8 g Natriumtrisilikat in 40 ml Ethanol über 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Optional wird die Wirkstofflösung nun filtriert und 9,2 g Oleylalkohol, 63,2 g einer 52%igen Lösung eines Polyacrylatklebers (Durotak 387-2287, Fa. National Starch & Chemical) und 22,8 g einer 40 % (g/g) Lösung von Eudragit E100 (Röhm-Pharma) zugegeben und die Masse anschließend durch mechanisches Rühren homogenisiert.

Anschließend wird die Masse zur Herstellung der Pflastermatrix auf eine geeignete abhässig ausgerüstete Folie beschichtet und die Lösemittel durch 20minütiges Trocknen bei 50 °C entfernt. Das Beschichtungsgewicht des getrockneten Matrixfilms liegt bei 80 g/m².

Der getrocknete Matrixfilm wird mit einer 23 µm dicken Polyesterfolie kaschiert. Aus dem Gesamtlaminat werden die einzelnen Pflaster gestanzt.

BEISPIEL 6:

20 g (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)-ethyl]amino]-1-naphthol-hydrochlorid werden in eine ethanolische NaOH oder KOH-Lösung gegeben, die äquimolare Mengen an Base (2,27 g NaOH bzw. 3,19 g KOH) enthält. Bevorzugt hat die Lösung eine Konzentration von 1,5 mol/l. Die Umsetzung des Wirkstoffsalzes erfolgt innerhalb von Minuten wobei der größte Teil des gebildeten NaCl ausfällt und die Wirkstoffbase komplett in Lösung geht. Optional wird nun die Wirkstofflösung mit einer Pufferlösung versetzt, um eventuelle Überschüsse der Base zu beseitigen. Ebenfalls optional kann die Wirkstofflösung nun filtriert werden; es werden 6,0 g Polyvinylpyrrolidon (Kollidon F90, Fa. Bayer) in Form einer 25%igen (g/g) Lösung in Ethanol und 250 g einer 70%igen Lösung eines aminresistenten Silikonklebers (Q7-4301, Fa. Dow Corning) in Heptan zugegeben und die Masse anschließend durch mechanisches Rühren homogenisiert.

Anschließend wird die Masse zur Herstellung der Pflastermatrix auf eine geeignete, abhässig ausgerüstete Folie beschichtet und die Lösemittel durch 20minütiges Trocknen bei 50 °C entfernt. Das Beschichtungsgewicht des getrockneten Matrixfilms liegt bei 50 g/m².

Der getrocknete Matrixfilm wird kaschiert mit einer 23 µm dicken Polyesterfolie; aus dem Gesamtlaminat werden die einzelnen Pflaster gestanzt.

Wird die Wirkstofflösung filtriert, entspricht das fertige Pflaster in seiner Zusammensetzung dem Pflaster gemäß Beispiel 2.

BEISPIEL 7:

Analog Beispiel 6 werden 25 g (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol)-hydrochlorid mit 2,84 g NaOH bzw. 3,99 g KOH in ethanolischer Lösung umgesetzt. Die Wirkstofflösung wird wie in Beispiel 6 optional mit Puffer versetzt bzw. filtriert und anschließend 9,2 g Oleylalkohol, 63,2 g einer 52%igen Lösung eines Polyacrylatklebers (Durotak 387-2287, Fa. National Starch & Chemical) und 22,8 g einer 40 % (g/g) Lösung von Eudragit E100 (Röhm-Pharma) zugegeben und die Masse dann durch mechanisches Rühren homogenisiert.

Anschließend wird die Masse zur Herstellung der Pflastermatrix auf eine geeignete abhäsiv ausgerüstete Folie beschichtet und die Lösemittel durch 20minütiges Trocknen bei 50 °C entfernt. Das Beschichtungsgewicht des getrockneten Matrixfilms liegt bei 80 g/m².

Der getrocknete Matrixfilm wird kaschiert mit einer 23 µm dicken Polyesterfolie; aus dem Gesamtlaminat werden die einzelnen Pflaster gestanzt.

A N S P R Ü C H E

1. Transdermales therapeutisches System mit einer gegenüber den Inhaltsstoffen der Matrix inerten Rückschicht, einer (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol in wirksamer Menge aufweisenden selbstklebenden Matrixschicht und einer vor Gebrauch zu entfernenden Schutzfolie, gekennzeichnet durch eine Matrix auf der Basis eines nicht-wässrigen Polymerklebersystems auf Acrylat- bzw. Silikonbasis mit einer Löslichkeit für (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]-amino]-1-naphthol von ≥ 5 % g/g, die im wesentlichen frei von anorganischen Silikatpartikeln ist.
2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, welches $< 0,5$ % (g/g) anorganische Silikatpartikel enthält.
3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, welches $< 0,05$ % (g/g) anorganische Silikatpartikel enthält.
4. Transdermales System nach Anspruch 1, in welchem der Polymerkleber auf Acrylatbasis wenigstens zwei der folgenden Monomere enthält:
Acrylsäure, Acrylamid, Hexylacrylat, 2-Ethylhexylacrylat, Hydroxyethylacrylat, Octylacrylat, Butylacrylat, Methylacrylat, Glycidylacrylat, Methacrylatsäure, Methacrylamid, Hexylmethacrylat, 2-Ethylhexylmethacrylat, Octylmethacrylat, Methylmethacrylat, Glycidylmethacrylat, Vinylacetat oder Vinylpyrrolidon.
5. Transdermales System nach Anspruch 1, in welchem der Polymerkleber auf Silikonbasis Zusatzstoffe zur Verbesserung der Löslichkeit von (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-

[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol in Form von hydrophilen Polymeren oder Glycerin oder Glycerinderivaten enthält.

6. Transdermales System nach Anspruch 4 oder 5, in welchem (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol in dem Polymerkleber auf Acrylatbasis in einer Konzentration von 10 bis 40 % (g/g) oder in dem Polymerkleber auf Silikonbasis in einer Konzentration von 5 bis 25 % (g/g) enthalten ist.

7. Transdermales System nach Anspruch 6, welches Substanzen enthält, die die Permeation von (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol in die menschliche Haut verbessern.

8. Transdermales System nach Anspruch 7, in welchem die permeationsfördernde Substanz aus der Gruppe der Fettalkohole, Fettsäuren, Fettsäureester, Fettsäureamide, Glycerin oder seinen Derivaten, N-Methylpyrrolidon, Terpenen oder Terpenderivaten ausgewählt ist.

9. Transdermales System nach Anspruch 8, in welcher die permeationsfördernde Substanz Ölsäure oder Oleylalkohol ist.

10. Transdermales System nach Anspruch 5, in welchem das hydrophile Polymer Polyvinylpyrrolidon, ein Copolymer von Vinylpyrrolidon und Vinylacetat, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol oder ein Copolymer von Ethylen und Vinylacetat ist.

11. Transdermales System nach Anspruch 10, in welchem das hydrophile Polymer lösliches Polyvinylpyrrolidon ist

und in einer Konzentration von 1,5-5 %(g/g) in der wirkstoffhaltigen Matrixschicht enthalten ist.

12. Transdermales System nach Anspruch 1, in welchem die Matrix inerte Füllstoffe zur Verbesserung der Kohäsion enthält.

13. Verfahren zur Herstellung eines transdermalen therapeutischen Systems, umfassend die folgenden Verfahrensschritte:

- i) Mischen einer Suspension aus (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol-hydrochlorid in Ethanol mit einer alkalischen Verbindung in Ethanol zur Umsetzung des Hydrochlorids in die freie Base,
- ii) gegebenenfalls Filtern der entstandenen Suspension,
- iii) Zugeben von Polyvinylpyrrolidon und einer Kleberlösung und
- iv) Trocknen des Produktes.

14. Verfahren nach Anspruch 13, bei dem als alkalische Verbindung Natrium- oder Kaliumhydroxid eingesetzt wird.

15. Verfahren nach Anspruch 13, bei dem als alkalische Verbindung Natrium- oder Kaliummetasilikat oder -trisilikat eingesetzt wird.

16. Verfahren nach Anspruch 13, in welchem vor der Trocknung des Produktes die Mischung so auf eine inerte Rückschicht oder Schutzfolie beschichtet wird, daß ein einheitlicher Film entsteht.

17. Produkt, hergestellt nach einem Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 16.

1/1

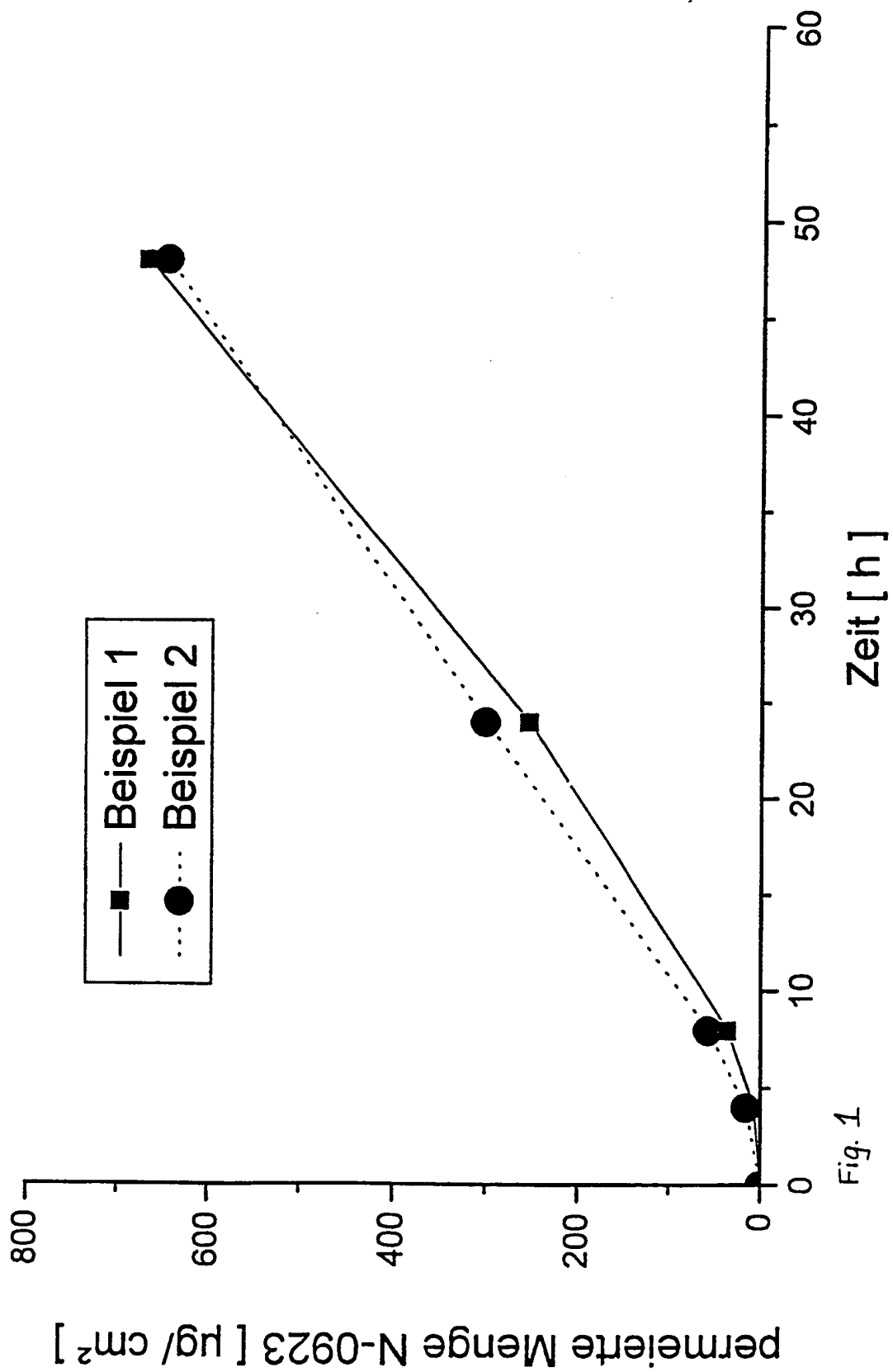


Fig. 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

I. national Application No

PCT/EP 99/01795

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SWART, P. J. ET AL: "The influence of azone on the transdermal penetration of the dopamine D2 agonist N-0923 in freely moving rats" INT. J. PHARM. (1992), 88(1-3), 165-70 , XP002110532 page 165 page 167 - page 168	1-3,5,7
X	CHIANG, C. M. ET AL: "A two-phase matrix for the delivery of N-0923, a dopamine agonist" PROC. INT. SYMP. CONTROLLED RELEASE BIOACT. MATER. (1995), 22ND, 710-11 , XP002110533 the whole document	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 July 1999

Date of mailing of the international search report

10/08/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No
PCT/EP 99/01795

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 07468 A (CYGNUS THERAPEUTIC SYSTEMS) 14 April 1994 (1994-04-14) cited in the application page 9 - page 12; examples 1-6 ----	1-8
A	DEN DAAS, IZAAK ET AL: "Transdermal administration of the dopamine agonist N-0437 and seven ester prodrugs: comparison with oral administration in the 6-OHDA turning model" NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCH. PHARMACOL. (1990), 342(6), 655-9, XP002110534 page 656 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/01795

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9407468 A	14-04-1994	AU 5321194 A	26-04-1994
		CA 2145631 A	14-04-1994
		CN 1089469 A	20-07-1994
		EP 0662822 A	19-07-1995
		JP 8504757 T	21-05-1996
		US 5840336 A	24-11-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

II nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/01795

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	SWART, P. J. ET AL: "The influence of azone on the transdermal penetration of the dopamine D2 agonist N-0923 in freely moving rats" INT. J. PHARM. (1992), 88(1-3), 165-70 , XP002110532 Seite 165 Seite 167 - Seite 168 ---	1-3,5,7
X	CHIANG, C. M. ET AL: "A two-phase matrix for the delivery of N-0923, a dopamine agonist" PROC. INT. SYMP. CONTROLLED RELEASE BIOACT. MATER. (1995), 22ND, 710-11 , XP002110533 das ganze Dokument --- -/--	1-8

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. Juli 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

10/08/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Boulois, D

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 94 07468 A (CYGNUS THERAPEUTIC SYSTEMS) 14. April 1994 (1994-04-14) in der Anmeldung erwähnt Seite 9 - Seite 12; Beispiele 1-6 ---	1-8
A	DEN DAAS, IZAAK ET AL: "Transdermal administration of the dopamine agonist N-0437 and seven ester prodrugs: comparison with oral administration in the 6-OHDA turning model" NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCH. PHARMACOL.. (1990), 342(6), 655-9 , XP002110534 Seite 656 -----	1

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

ationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/01795

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9407468 A	14-04-1994	AU 5321194 A	26-04-1994
		CA 2145631 A	14-04-1994
		CN 1089469 A	20-07-1994
		EP 0662822 A	19-07-1995
		JP 8504757 T	21-05-1996
		US 5840336 A	24-11-1998
